

Aus dem Institut für Pathologische Anatomie
der Universität Zürich
(Prof. Chr. Hedinger, J. R. Rüttner, G. Zbinden)
Arbeit unter der Leitung von Prof. Dr. Chr. Hedinger

**Zur Frage metastasierender
Appendixkarzinoide mit Karzinoidsyndrom**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von
BORUT MARINCEK
von Küsnacht (Zürich)

1974

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. Chr. Hedinger

Zürich 1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507208_0065

Aus dem Institut für Pathologische Anatomie
der Universität Zürich
(Prof. Chr. Hedinger, J. R. Rüttner, G. Zbinden)
Arbeit unter der Leitung von Prof. Dr. Chr. Hedinger

**Zur Frage metastasierender
Appendixkarzinoide mit Karzinoidsyndrom**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von
BORUT MARINCEK
von Küsnacht (Zürich)

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. Chr. Hedinger

Zürich 1973



Sonderabdruck aus der
Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift
103. Jahrgang 1973, Nr. 46, Seiten 1641-1646

Zusammenfassung. An zwei eigenen Beobachtungen scheinbar maligner Appendixkarzinoide und an 41 entsprechenden Fällen der Literatur wird die Frage geprüft, ob metastasierende Karzinoide mit Primärtumor in der Appendix überhaupt vorkommen oder nicht. Bei vielen Fällen, auch bei unseren eigenen Beobachtungen, ist es nicht möglich, den eindeutigen Beweis eines primären malignen Appendixkarzinoids zu erbringen. Bei einzelnen Beobachtungen scheint die Annahme eines metastasierenden Karzinoids mit Primärtumor in der Appendix aber gerechtfertigt. In der Regel kommt es jedoch nur zu Metastasen in regionären Lymphknoten. Entsprechend kommen auch eigentliche Karzinoidsyndrome bei Appendixkarzinoiden kaum vor.

Summary. In the light of two personal observations of apparently malignant appendiceal carcinoids and 41 corresponding cases in the literature, it has been investigated whether metastasizing carcinoids with primary tumor in the appendix occur at all. In many cases (including our own) it is not possible to verify the existence of a primary malignant appendiceal carcinoid. In individual cases, however, the assumption of a metastasizing carcinoid with primary tumor of the appendix appears to be justified. But as a rule metastases are found only in the regional lymph nodes. Accordingly, actual carcinoid syndromes with appendiceal carcinoids are scarcely ever observed.

In der neueren Literatur findet man mehrere Mitteilungen über Beobachtungen von metastasierenden Appendixkarzinoiden mit Karzinoidsyndrom. Andererseits wird das Vorkommen bösartiger Appendixkarzinoide von verschiedenen Autoren bestritten, insbesondere wird die Existenz von Karzinoidsyndromen bei primären Karzinoiden der Appendix bezweifelt. Wir haben deshalb den Versuch unternommen, an Hand eigener Beobachtungen aus dem Biopsie- und Autopsiematerial des Pathologischen Instituts der Universität Zürich und der in der Literatur gegebenen Schilderungen entsprechender Fälle die Frage zu prüfen, ob überhaupt und wenn ja, mit welcher Häufigkeit Appendixkarzinoide metastasieren können, ferner ob Appendixkarzinoide imstande sind, ein Karzinoidsyndrom auszulösen.

Adresse des Autors: Dr. B. Marincek, Chirurgische Abteilung, Kantonsspital, CH-6370 Stans

Material und Methodik

Für unsere Untersuchungen stehen uns folgende eigene Karzinoidfälle und Unterlagen aus der Literatur zur Verfügung:

1. Im Biopsiematerial 1951 bis 1972 nur 1 Fall eines Appendixkarzinoids mit invasivem Wachstum neben 25 Karzinoiden der Appendix ohne jegliche Malignitätszeichen.
2. Im Autopsiematerial 1955 bis 1972 1 Fall eines metastasierenden Karzinoids, angeblich der Appendix, mit Karzinoidsyndrom. Im gleichen Zeitraum wurden 8 metastasierende Dünndarmkarzinoide mit Karzinoidsyndrom gefunden.
3. In der Literatur Berichte über 41 metastasierende Appendixkarzinoide, davon 5 mit Karzinoidsyndrom, derart dokumentiert, dass sie für unsere Untersuchungen verwendet werden können.

Die Zahl der Appendixkarzinoide unseres Untersuchungsguts ist relativ gering, besonders was die Autopsien anbelangt. Hier sind nur die Fälle mit Metastasen sicher erfasst worden, da anlässlich der Autopsie nicht systematisch nach kleinen, nicht-metastasierenden Appendixkarzinoiden gesucht worden ist. Bei systematischer Kontrolle wären wahrscheinlich mehr Karzinoide gefunden worden.

Kasuistik

A. Eigene Beobachtungen

Fall 1. Invasiv wachsendes Karzinoid der Appendix. 27-jährige Frau (MB 6842/63). – Persönliche Anamnese ohne Besonderheiten. Einweisung in die Chirurgische Abteilung des Bezirksspitals Uster unter der Diagnose einer Appendicitis chronica. Bei der Operation findet sich eine ca. 6 cm lange, fast kleinfingerdicke Appendix mit auffällig derber Serosa. Auf Schnitt ist eine diffuse Auftreibung der äusseren Wandschichten durch ein gelbliches, trockenes Geschwulstgewebe zu sehen, welches sich auf die ganze Länge der resezierten Appendix erstreckt. 1–2 cm vor der Spitze wird die Wandung gegen das Mesenteriolum zu durchbrochen, das Geschwulstgewebe grenzt hier unmittelbar an das Fettgewebe des Mesenteriolums. Mikroskopisch erkennt man ein grösstenteils zu soliden Strängen differenziertes epitheliales Geschwulstgewebe, das sich hauptsächlich zwischen der Muskelschicht und den spärlichen Resten des Lumens ausbreitet. Letzteres wird nur noch von einzelnen typischen Zylinderepithelschläuchen ausgekleidet. Die Tumorzellen sind gleichförmig und undeutlich voneinander abgrenzbar. Das Zytoplasma enthält argentaffine Granula, die runden Kerne liegen zentral, Mitosen sind nicht zu finden.

Fall 2. Metastasierendes Karzinoid, angeblich der Appendix, mit Karzinoidsyndrom. 74-jährige Frau (SN 439/66). – Im Alter von 66 Jahren wird wegen eines Zäkaltumors von 4 cm Durchmesser, der an der Mündung der Appendix liegt, eine Hemikolektomie rechts mit Ileotransversostomie durchgeführt. Die damalige histologische Diagnose des Operationspräparats lautet: Karzinoid der Appendix (Histopathologie-Nr. 8410/58). In den folgenden Jahren ist die Patientin praktisch beschwerdefrei. 7 Jahre nach der Operation treten an Häufigkeit zunehmende Durchfälle auf. Die Patientin wird deswegen wieder hospitalisiert. Im Leberpunktat werden Metastasen eines soliden Karzinoms gefunden (MB 12495/65). 3 Monate nach Klinikeinweisung stirbt die Patientin im Coma hepaticum. Bei der Autopsie (SN 439/66) der 74-jährigen Frau zeigt sich ein auffallender Ikterus von Haut und Organen. Die vergrösserte Leber überragt den Rippenbogen in der

Medioklavikularlinie um 3 Querfinger. Sie enthält einen faust-grossen, leuchtend gelben Tumor, daneben weitere, linsen- bis erbsgrosse Tumorherde. Der Restdünndarm ist mit Ausnahme der Anastomosenstelle, wo eine fibröse Peritonäalverdickung besteht, von einem glatten Peritonäum überzogen. Das Ileum ist hämorrhagisch infarziert, die übrigen Schleimhautabschnitte des Dünndarms sind intakt. Die alte Anastomose des Ileums zum Colon transversum weist regelrechte Nahtverhältnisse auf. Im mesenterialen Fettgewebe liegen vereinzelte derbe Lymphknoten, welche eine gelbliche Schnittfläche mit trübem Abstrichsaft zeigen. Die restlichen Abdominalorgane sind, abgesehen vom Ikterus, unauffällig. Das Herz ist im Bereich der rechten Kammer und beider Vorhöfe erweitert. Das Endokard ist etwas gelblich durchschimmernd, die Trikuspidalklappe weist gegen den Schliessungsrand hin flächenhafte und höckerige Verdickungen von gelbweisser Farbe auf, welche Linsengrösse erreichen. Auch die Pulmonalklappen sind flächenhaft verdickt. Übrige Brustorgane, Halsorgane sowie Gehirn ohne besonderen Befund.

Sektionsdiagnose: Status nach alter Hemikolektomie rechts vor 8 Jahren wegen Karzinoids der Appendixgegend. Vereinzelte

Metastasen in den mesenterialen Lymphknoten. Grobknotige Lebermetastasen mit Ikterus der Haut und der Organe. Ikterische Nephrose. Endokardose der Trikuspidal- und Pulmonalklappen.

B. Fälle der Literatur (Tab. 1)

Diskussion

1. Metastasierende Appendixkarzinoide

Im eigenen Material aus dem Institut für Pathologische Anatomie der Universität Zürich finden sich nur wenige Karzinoide der Appendix, vor allem keine metastasierenden Formen. In der Literatur sind hingegen mehrere metastasierende Appendixkarzinoide bekannt; wir müssen uns daher vorwiegend auf diese Literaturfälle beschränken (s. Tab. 1).

Tabelle 1. Fälle angeblich maligner Appendixkarzinoide der Literatur

Autor	Alter (Jahre)	Geschlecht		Invasives Wachstum	Metastasen in:				Karzinoid- syndrom
		♂	♀		regio- nären Lymph- knoten	Zäkum	Ileum	an- deren Orga- nen	
GÜBITZ, 1923	49		+	+				+	
HASEGAWA, 1923	34		+	+	+				
HASEGAWA, 1923	39		+	+	+			+	
HASEGAWA, 1923	75		+	+				+	
VON REHREN, 1925	69		+	+				+	
STEWART u. Mitarb., 1926 ..	31		+	+				+	
BARTH, 1929	19		+	+				+	
KNOFLACH, 1930	64	+				+			
PHILLIPS u. Mitarb., 1930 ...	56		+	+			+	+	
RAIFORD, 1933	16		+	+		+	+		
LEWIS u. Mitarb., 1934	60	+			+			+	
LEWIS u. Mitarb., 1934	16		+			+	+		
CABOT, 1936	22		+		+				
MOORE, 1938	23		+	+	+				
HOPPING u. Mitarb., 1942 ..	47		+		+			+	
D'INGIANNI, 1946	56		+		+				
D'INGIANNI, 1946	25		+	+	+				
D'INGIANNI, 1946	44		+		+				
ALTMAN u. Mitarb., 1948 ...	62	+		+	+	+		+	
O'SULLIVAN u. Mitarb., 1954	58		+	+	+			+	
KNOWLES u. Mitarb., 1956 ..	19		+	+	+				
FABRICIUS u. Mitarb., 1958 ..	53	+		+	+			+	+
HANSEN, 1960	66		+					+	+
BUCHBERGER u. Mitarb., 1960	66		+	+	+	+			
LATHAM u. Mitarb., 1961 ...	19	+		+	+				
KANTOR u. Mitarb., 1961 ...	?				+				
WILSON u. Mitarb., 1963 ...	71	+		+	+			+	
WILSON u. Mitarb., 1963 ...	60		+	+	+			+	
WILSON u. Mitarb., 1963 ...	78	+		+	+			+	
KIERALDO u. Mitarb., 1963 ..	14		+	+	+				
KIERALDO u. Mitarb., 1963 ..	30		+	+	+				
CAMPANALE u. Mitarb., 1964	30		+	+	+				
SHORB u. Mitarb., 1964	?				+				
STRAUS, 1964	46	+			+	+			
STRAUS, 1964	66	+		+	+	+			
MARKGRAF u. Mitarb., 1964	66	+		+	+		+	+	+
PRINGLE u. Mitarb., 1964 ...	51	+						+	+
HENNING u. Mitarb., 1967 ..	65		+	+	+	+	+		
MOERTEL u. Mitarb., 1968 ..	?			+				+	
TURNER u. Mitarb., 1969 ...	64		+	+	+	+	+	+	+
PEARLMAN u. Mitarb., 1971..	24		+	+	+				

Nach SANDERS und AXTELL [33] sollen Karzinoide des Magen-Darm-Traktes am häufigsten in der Appendix liegen (Tab. 2). In Sammelstatistiken, in denen die Fälle nach Autopsien oder Biopsien getrennt aufgeführt werden, stehen bei den Autopsien allerdings Ileumkarzinoide häufigkeitsmässig im Vordergrund [21]. Nach Auffassung mehrerer Autoren ist dieser Unterschied dadurch bedingt, dass Appendixkarzinoide wegen der durch Appendizitiden aufgezwungenen Appendektomien häufiger erfasst werden. Dünndarmkarzinoide sollen sich klinisch dagegen seltener bemerkbar machen und somit im chirurgischen Material in geringerer Zahl erscheinen. Aus Tabelle 2 ist ferner ersichtlich, dass die ausserordentlich häufigen Appendixkarzinoide mit 2,9% die geringste Metastasierungsrate aufweisen. Zu einem ähnlichen Wert kommen DIFFENBAUGH und ANDERSON [6] mit einer Metastasierungsrate von 3,5%.

Tabelle 2

Verteilung der Karzinoide und Häufigkeit metastasierender Formen nach SANDERS und AXTELL (1964) [33]

	Anzahl Fälle	Häufigkeit der Metastasierung
Magen	86	28%
Duodenum	64	23%
Jejunum und Ileum	841	33%
Appendix	1173	2,9%
Meckelsches Divertikel ...	30	17%
Zäkum	40	71%
Kolon	28	52%
Rektum	302	28%

Diese Zahlen müssen mit Vorsicht aufgenommen werden, da die Beurteilung der Malignität von Appendixkarzinoiden nicht einfach ist. Man ist nach den Worten von MACDONALD [24] beim Durchlesen der Literatur «betroffen, dass viele als maligne klassifizierte Appendixkarzinoide derart schlecht dokumentiert sind, dass ihre Bezeichnung als bösartig nicht akzeptiert werden kann». Nach MACDONALD müssen für die Malignitätsdiagnose die folgenden zwei Kriterien erfüllt sein:

1. Was das invasive Wachstum anbelangt, muss mikroskopisch der Nachweis der Tumordinvasion der Muskelschichten sowie der Blut- und Lymphgefässe erbracht werden.
2. Ein extraappendikulär sitzendes Primärkarzinoid muss ausgeschlossen werden.

Das erste dieser beiden Kriterien ist unzuverlässig. Infiltratives Wachstum ist eine häufige Eigenschaft auch nicht-metastasierender Karzinoide des Magen-Darm-Traktes, insbesondere der benignen Appendixkarzinoide [9]. Daher muss auf Literaturfälle angeblich metastasierender Appendixkarzinoide, bei denen jedoch nur ein infiltratives Wachstum gefunden wurde, ver-

zichtet werden. Ebenso verliert auch unser eigener Biopsiefall der 27jährigen Patientin an weiterem Interesse.

Dagegen ist die Erfüllung der zweiten Bedingung, das sichere Ausschluss eines anderen Primärkarzinoids, für die Diagnose eines metastasierenden Appendixkarzinoids unerlässlich, eine Bedingung, die häufig allerdings kaum erfüllt werden kann. So wird in vielen Veröffentlichungen der etwas voreilige Schluss gezogen, dass bei Vorliegen eines Karzinoids in der Appendix und von Tumorherden in anderen Organen der Nachweis der Metastasierung erbracht sei. Tatsächlich muss bei metastasierenden Karzinoiden immer mit der Möglichkeit einer Appendixmetastase und nicht eines primären Appendixkarzinoids gerechnet werden. Differentialdiagnostisch können Fettfärbungen weiterhelfen. Die Tumorzellen der Appendixkarzinoide und ihrer Metastasen enthalten im Gegensatz zu den übrigen Karzinoiden des Magen-Darm-Traktes meist massiv Fett. So entpuppten sich zwei fettarme Karzinoide der Serie von FUNK u. Mitarb. [9] nachträglich als Metastasen von Ileumkarzinoiden. Auch die Schnitte der Lebermetastasen unseres metastasierenden Karzinoidfalls enthalten nur geringe Fetteinlagerungen. Der Beweis eines extraappendikulären Sitzes des Primärtumors kann im Gegensatz zu den beiden obigen Fällen allerdings nicht erbracht werden, da das Sektionsmaterial nicht mehr zur Verfügung steht.

Wieviele der 41 in Tabelle 1 zusammengestellten Fälle dürfen effektiv als maligne Appendixkarzinoide aufgefasst werden, das heisst als Tumoren, die eventuell Metastasen machen? JOUANNEAU und MALAFOSSE [15] haben bereits darauf hingewiesen, dass ein grosser Teil der metastasierenden Appendixkarzinoide in der Periode von 1923 bis 1946 publiziert worden ist, zu einer Zeit also, als erst geringe Kenntnisse über die besonderen Eigenschaften der Karzinoide vorlagen. Tatsächlich ist die Dokumentation der 41 Literaturfälle häufig sehr dürftig, weshalb die Diagnose eines metastasierenden Appendixkarzinoids immer wieder fraglich wird. Dazu ist bei den Fällen von KNOFLACH [19], PHILLIPS und ISAAC [30], RAIFORD [32], LEWIS und GESCHICKTER [23], ALTMAN und MANN [1], BUCHBERGER und DEMMER [3], STRAUS [36] sowie HENNING u. Mitarb. [13] die Möglichkeit nicht auszuschliessen, dass es sich gar nicht um primäre Appendixkarzinoide, sondern um Metastasen eines primären Zäkum- oder Ileumkarzinoids gehandelt hat, waren doch in diesen Fällen gleichzeitig Tumoren in der Appendix und im Zäkum bzw. Ileum nachweisbar. Zäkumkarzinoide sollen nach SANDERS und AXTELL [33] aber die grösste Metastasierungsrate aufweisen. Auch von den Fällen mit Karzinoidsyndrom bei angeblich primärem Appendixkarzinoid sind mehrere Beobachtungen fraglich, wie wir im zweiten Kapitel auseinandersetzen werden. Vorläufig können eigentlich nur die Appendixkarzinoide von D'INGIANNI [7], KNOWLES u. Mitarb. [20], FABRICIUS u. Mitarb. [8], LATHAM u. Mitarb. [22], KIERALDO u.

Mitarb. [18], CAMPANALE und PROTHERO [5] sowie PEARLMAN und SRINIVASAN [29] als sicher metastasierende primäre Appendixkarzinome gelten. Bemerkenswert ist dabei, dass diese Fälle, mit Ausnahme desjenigen von FABRICIUS u. Mitarb., nur regionale Lymphknotenmetastasen und keine Organmetastasen aufwiesen.

Mit diesen Einschränkungen bleiben uns schliesslich nur 10 sichere Fälle metastasierender Appendixkarzinome der Literatur. Sie zeigen die bekannte Bevorzugung des weiblichen Geschlechts; das Verhältnis vom weiblichen zum männlichen Karzinoid beträgt 8:2. Bei der Mehrzahl der Patienten handelt es sich um jüngere Jahrgänge; das Durchschnittsalter liegt bei 31 Jahren. In der Gruppe der nicht-metastasierenden Karzinoidformen der Appendix lässt sich aus der Literatur ebenfalls ein Durchschnittsalter um das 30. Lebensjahr ermitteln [15, 17].

Gewöhnliche Appendixkarzinome sind meist kleine Knötchen, in der Regel unter 10 mm Durchmesser, seltener auch mit einem Durchmesser von 10–20 mm. Die Frage, ob die Metastasierungshäufigkeit parallel mit der Grössenzunahme des Primärtumors steige, können wir nach den uns zur Verfügung stehenden ungenügenden Angaben der Literaturfälle leider nicht beantworten.

2. Appendixkarzinome mit Karzinoidsyndrom

Die an und für sich schon häufigen Ileumkarzinome führen auch weitaus am häufigsten zum Karzinoidsyndrom [16]. Karzinoidsyndrome, deren Primärtumorgeschwulst ausserhalb des Ileums liegt, sind selten. Insbesondere trifft dies für Appendixkarzinome zu. Bisher sind neben unserem eigenen, bereits geschilderten Fall fünf folgende Beobachtungen mitgeteilt worden:

Fall MARKGRAF und DUNN [25]: Ein 66jähriger Mann leidet seit 6 Monaten an Diarrhöe und Gewichtsverlust und wird deswegen hospitalisiert. Der im rechten Unterbauch palpable Tumor entpuppt sich nach der rechtsseitigen Hemikolektomie als Karzinoid im distalen Appendixviertel mit Metastasen im umgebenden Fettgewebe, in einem regionalen Lymphknoten sowie im Mesenterium des benachbarten Dünndarms mit Befall der äusseren Wandschichten des Ileums. Das resezierte Geschwulstpaket zeigt zusätzlich Fibrosierung, das Zäkum sowie die Schleimhaut des Ileums sind intakt. Wenige Monate später wird der Patient wegen neuerlicher Diarrhöe und Gewichtsverlust, daneben jetzt noch Flush, wiederum in die Klinik eingewiesen. Bei einer kurz vorher durchgeführten Urinanalyse wird eine Vermehrung von 5-Hydroxyindolessigsäure festgestellt. Da neue Metastasen im rechten Unterbauch aufgetreten sind, muss eine Ileotransversostomie angelegt werden. Der Patient stirbt postoperativ an einem Herzversagen. Die Autopsie ergibt knotige Karzinoidmetastasen des Peritonäums und der Leber.

Im vorliegenden Fall erscheint die Diagnose eines metastasierenden Appendixkarzinoids mit Karzinoidsyndrom fraglich, da auch das Ileum einen Tumorbefall aufweist und der Sitz des Primärtumors in einem derart grossen Tumorpaket nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit in die Appendix lokalisiert werden kann.

Fall PRINGLE und WILSON [31]: Ein 51jähriger Mann wird wegen mehrwöchiger Diarrhöen und Flush hospitalisiert. Die Urinanalyse ergibt eine vermehrte Ausscheidung von 5-Hydroxyindolessigsäure. Bei der Laparotomie kommt eine grosse Tumormasse, welche von der Appendixspitze bis zur Harnblase reicht und mit dem rechten Ureter säulenartig in Verbindung steht, zum Vorschein. Zusätzlich werden multiple Tumorknoten an der Oberfläche des Dün- und Dickdarms und des Omentums festgestellt. Auf Grund der Biopsie aus dem Omentum stellt man die Diagnose eines metastasierenden Appendixkarzinoids.

Mehr noch als im vorhergehenden Fall ist es wenig glaubhaft, dass der Primärtumor von der Appendix ausgegangen ist. Auch hier findet sich wieder ein ausgedehntes Tumorpaket, welches mehrere Organe umfasst. Ein metastasierendes Appendixkarzinoid ist denkbar, ein metastasierendes Dün- oder Dickdarmkarzinoid ist aber wegen der bekannten höheren Metastasierungsrate wahrscheinlicher.

Fall HANSEN [11]: Eine 66jährige Frau leidet seit 6 Wochen an Diarrhöe und wird deswegen in die Klinik eingewiesen. Die Patientin befindet sich in einem äusserst schlechten Allgemeinzustand; sie stirbt einige Tage nach Hospitalisation. Bei der Autopsie wird eine 2 cm lange, harte Appendix ohne entzündliche Zeichen gefunden, welche mikroskopisch Karzinoidzellen aufweist. Weiterhin werden eine ausgeprägte Peritonäalfibrose sowie eine diffuse Lebermetastasierung festgestellt.

Der Autor macht keine weiteren Angaben; aus seiner Veröffentlichung ist nicht ersichtlich, ob ein infiltratives Wachstum des Karzinoids vorgelegen hat und ob Lymphknotenmetastasen aufgetreten waren. Dieser Fall kann deshalb kaum weiter verwendet werden.

Fall TURNER und GALLAGER [37]: Bei einer 61jährigen Patientin werden 8 Monate nach linksseitiger Mammaamputation wegen eines Karzinoms vergrösserte Lymphknoten in beiden Supraklavikulargruben entdeckt. Diese Lymphknotenmetastasen zeigen histologisch Ähnlichkeiten mit dem Tumor der resezierten Mamma. In der Folge wird die Frau radiotherapeutisch behandelt. 2 Jahre später wird eine Hepatomegalie diagnostiziert. Zugleich gibt die Patientin an, dass sie seit 3 Jahren an Flussepisoden und zunehmender Diarrhöe leide. Die Leberbiopsie ergibt ähnliche Tumorzellen wie die in der entfernten Mamma und in den supraklavikulären Lymphknoten. Da die Ausscheidung von 5-Hydroxyindolessigsäure im Urin vermehrt ist, werden die Biopsien nochmals durchgesehen: In allen drei histologischen Schnittpreparaten werden jetzt argentaffine Granula in den Tumorzellen nachgewiesen. Die Patientin stirbt knapp ein Jahr später. Die Autopsie bringt einen Appendixtumor von 3 × 2 × 2 cm zum Vorschein, der die ganze Wand bis zur Serosa infiltriert hat. Histologisch typisches Karzinoidgewebe. Gleichzeitig ist eine Tumorausbreitung unter die Schleimhaut des benachbarten Zäkumanteils vorhanden. Neben regionalen Lymphknotenmetastasen und Metastasen der Leber und der Milz wird auch Karzinoidgewebe in einem Knoten von 5 mm Durchmesser in der Submukosa des distalen Ileums gefunden. Des weiteren werden eine Endokardose des rechten Herzens und ein Kolonpolyp diagnostiziert.

Es fällt auf, dass unter der Zäkumschleimhaut ebenfalls Karzinoidgewebe lokalisiert ist. Ein primäres Zäkumkarzinoid kann deshalb nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Oder stellt der Tumorknoten des distalen Ileums den Primärtumor dar?

Auch unsere eigene Beobachtung eines angeblichen Appendixkarzinoids mit Karzinoidsyndrom bei einer

74jährigen Frau (eigener Fall 2) erscheint fraglich. Da der Tumor bis zum Zäkum reichte, ist es unter Berücksichtigung der grossen Metastasierungshäufigkeit der Zäkumkarzinome wie in vielen anderen Fällen viel wahrscheinlicher, dass der Primärtumor im Zäkum und nicht in der Appendix zu suchen ist. Daneben spricht aber auch die bereits erwähnte geringe Fetteinlagerung der Lebermetastasen für ein extraappendikuläres Karzinoid.

Besonders interessant erscheint uns jedoch die nächste Beobachtung, welche offenbar tatsächlich dem äusserst seltenen Fall eines metastasierenden Appendixkarzinoids mit Karzinoidsyndrom entspricht:

Fall FABRICIUS u. Mitarb. [8]: Ein 52jähriger Mann leidet seit über einem Jahr an Diarrhöe, Flush und asthmaartigen Anfällen. In der Klinik werden zusätzlich eine Rechtsherzinsuffizienz sowie eine Hepatomegalie mit knotigen Metastasen diagnostiziert. Im Urin ist die Ausscheidung von 5-Hydroxyindolessigsäure vermehrt. In den folgenden 6 Monaten bis zu seinem Tod infolge Rechtsherzinsuffizienz entwickeln sich beim Patienten Ödeme, Aszites und schliesslich ein Hydrothorax. Bei der Autopsie findet man in der Appendix die Primärgeschwulst, die $2 \times 2 \times 3$ cm misst und 2 cm von der Appendixbasis entfernt ist. Die regionalen Lymphknoten, die Leber und die rechte Nebenniere enthalten Metastasen. Ausserdem liegen eine rechtsseitige retroperitoneale Fibrose und eine Endokardose des rechten Herzens vor.

Gegenüber den Fällen von MARKGRAF und DUNN, PRINGLE und WILSON, HANSEN, TURNER und GALLAGER und unserer eigener Beobachtung (eigener Fall 2) ergeben sich hier keine Anhaltspunkte für das eventuelle Vorliegen eines extraappendikulären Karzinoids; die übrigen Abschnitte des Magen-Darm-Traktes sind intakt.

Zusammenfassend können wir feststellen, dass metastasierende Appendixkarzinome eine ausgesprochene Rarität darstellen; die Häufigkeit dürfte wesentlich unter den in der Literatur anzutreffenden Werten liegen. Es zeigt sich ferner, dass diese Karzinoidform selbst bei Metastasenbildung in der Regel nur zu Herden in regionalen Lymphknoten führt. Klinisch dürfte sich also bei operativ zufällig gefundenen Appendixkarzinomen eine Suche nach allfälligen Metastasen oder sogar nach Symptomen eines Karzinoidsyndroms erübrigen. Findet man Karzinoidmetastasen in anderen Organen, so muss zuerst immer nach einem Primärtumor ausserhalb der Appendix gesucht werden. Auch bei Vorliegen eines eigentlichen Karzinoidsyndroms ist die Annahme eines primär extraappendikulären Karzinoids viel wahrscheinlicher als diejenige eines metastasierenden Appendixkarzinoids.

1. ALTMAN V. und MANN N.: Metastasizing carcinoid tumor of the appendix and cecum. *Amer. J. Surg.* 76, 434–439 (1948).
2. BARTH H.: Untersuchungen an Neuromen und Carcinoiden des Wurmfortsatzes. *Virchows Arch. path. Anat.* 273, 62–81 (1929).
3. BUCHBERGER R. und DEMMER W.: Das Carcinoid des Wurmfortsatzes. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* 296, 138–146 (1960).
4. CABOT R. C.: Case records of the Massachusetts General Hospital, case 22511-Presentation of case. *New Engl. J. Med.* 215, 1176–1178 (1936).

5. CAMPANALE R. P. und PROTHERO S. R.: Malignant appendiceal carcinoid (argentaftinoma) with regional lymph node metastasis. *Amer. J. Surg.* 107, 855–857 (1964).
6. DIFFENBAUGH W. G. und ANDERSON R. E.: Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. *Arch. Surg.* 73, 21 (1956).
7. D'INGIANNI V.: Carcinoid of the appendix with metastasis. *New Orleans med. surg. J.* 99, 158–161 (1946).
8. FABRICIUS J., JENSEN K. und POULSEN H. E.: Metastasizing carcinoid. Results of cardiac catheterization and autopsy in a case previously published. *Dan. med. Bull.* 5, 237–241 (1958).
9. FUNK H. U., HARDMEIER TH. und HEDINGER CHR.: Zur Beurteilung der Dignität intestinaler Carcinome. *Z. Krebsforsch.* 67, 278–288 (1965).
10. GÜBITZ W.: Ein Fall von malignem Carcinoid des Wurmfortsatzes. *Virchows Arch. path. Anat.* 242, 265–274 (1923).
11. HANSEN E. B.: Carcinoid i appendix. Argentaftinoma appendicis. *Ugeskr. Laeg.* 122, 1155–1156 (1960).
12. HASEGAWA T.: Über die Carcinome des Wurmfortsatzes und des Dünndarms. *Virchows Arch. path. Anat.* 244, 8–37 (1923).
13. HENNING H., MEYER-BURG J. und HÄRING R.: Laparoskopisch entdeckte Lebermetastasen eines Appendixkarzinoids. *Med. Klin.* 62, 1464–1465 (1967).
14. HOPPING R. A., DOCKERTY M. B. und MASSON J. C.: Carcinoid tumor of the appendix. Report of a case in which extensive intra-abdominal metastases occurred, including involvement of the right ovary. *Arch. Surg.* 45, 613–622 (1942).
15. JOUANNEAU P. und MALAFOSSE M.: Les tumeurs carcinoïdes du tube digestif. Masson, Paris 1971.
16. KÄHLER H. J.: Das Karzinoid. Springer, Berlin/Heidelberg/New York 1967.
17. KANTOR S., CRANE R. D. und GILLESBY W. J.: Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. *Amer. Surg.* 27, 448–453 (1961).
18. KIERALDO J., EVERSOLE S. und ALLEN R.: Carcinoid tumor of the vermiform appendix with distant metastasis. A review of the literature and report of two cases, one in a 14-year-old girl. *Calif. Med.* 99, 161–165 (1963).
19. KNOFLACH J. G.: Darmgangrän infolge Einwucherns eines Appendixkarzinoids in das Mesenterium. *Zbl. Chir.* 57, 1714–1718 (1930).
20. KNOWLES C. H. R., MCCREA A. N. und DAVIS A.: Metastasis from argentaftinoma of the appendix. *J. Path. Bact.* 72, 326–329 (1956).
21. KUIPER D. H., GRACIE W. A. und POLLARD H. M.: Twenty years of gastrointestinal carcinoids. *Cancer* 25, 1424–1430 (1970).
22. LATHAM W. D., ARNOLD H. S. und EDE S.: Kultschitzky-cell carcinoma (carcinoid) of the appendix with metastasis. *Amer. J. Surg.* 102, 607–610 (1961).
23. LEWIS D. und GESCHICKTER C. F.: Tumors of the sympathetic nervous system: neuroblastoma, paraganglioma, ganglioneuroma. *Arch. Surg.* 28, 16–58 (1934).
24. MACDONALD R. A.: A study of 356 carcinoids of the gastrointestinal tract. Report of four new cases of the carcinoid syndrome. *Amer. J. Med.* 21, 867–878 (1956).
25. MARKGRAF W. H. und DUNN T. M.: Appendiceal carcinoid with carcinoid syndrome. *Amer. J. Surg.* 107, 730–732 (1964).
26. MOERTEL C. G., DOCKERTY M. B. und JUDD E. S.: Carcinoid tumors of the vermiform appendix. *Cancer* 21, 270–278 (1968).
27. MOORE T.: Carcinoid tumours of the appendix. *Brit. J. Surg.* 26, 303–313 (1938).
28. O'SULLIVAN W. D. und BOWE J. J.: Carcinoids of appendix and gastrointestinal tract. *Arch. Surg.* 68, 153–166 (1954).
29. PEARLMAN D. M. und SRINIVASAN K.: Malignant carcinoid of appendix. *N.Y. St. J. Med.* 71, 1529–1531 (1971).
30. PHILLIPS E. W. M. H. und ISAAC D. H.: Primary carcinoma of the appendix. *Brit. med. J.* 1930/I, 1127–1128.
31. PRINGLE R. und WILSON J. S. P.: Cutaneous ureterostomy in a case of malignant carcinoid obstructing the ureters. *Brit. J. Urol.* 36, 194–197 (1964).

32. RAIFORD T. S.: Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract (so-called argentaffine tumors). *Amer. J. Cancer* 18, 803-833 (1933).
33. SANDERS R. J. und AXTELL H. K.: Carcinoids of the gastrointestinal tract. *Surg. Gynec. Obstet.* 119, 369-380 (1964).
34. SHORB P. E. und McCUNE W. S.: Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. An analysis of seventy cases. *Amer. J. Surg.* 107, 329-336 (1964).
35. STEWART M. J. und TAYLOR A. L.: Carcinoid tumour of appendix with large pelvic deposits. *J. Path. Bact.* 29, 136-139 (1926).
36. STRAUS R.: Carcinoma of the vermiform appendix. *Amer. J. Proctol.* 15, 117-126 (1964).
37. TURNER M. und GALLAGER H. S.: Occult appendiceal carcinoid. Report of a case with fatal metastases. *Arch. Path.* 88, 188-190 (1969).
38. VON REHREN W.: Ein Fall von malignem Carcinoid des Wurmfortsatzes (mit besonderer Berücksichtigung der argentaffinen Granula). *Zbl. allg. Path.* 36, 355-357 (1925).
39. WILSON H., STORER E. H. und STAR F. J.: Carcinoid tumors. A study of seventy-eight cases. *Amer. J. Surg.* 105, 35-39 (1963).

Curriculum vitae

Geboren am 5. August 1944 in Solothurn. Die Primarschule besuchte ich in Küsnacht/ZH, anschliessend das Realgymnasium der Kantonsschule in Zürich, wo ich 1963 die Maturitätsprüfung bestand. Mein Medizinstudium absolvierte ich an der Universität Zürich. Nach dem Staatsexamen im Herbst 1970 war ich während 1 ½ Jahren als Assistent am Institut für Pathologische Anatomie des Kantonsspitals Zürich tätig. Fortsetzung der Ausbildung am Röntgendiagnostischen Institut des Kantonsspitals Zürich bis Mai 1973. Seither arbeite ich an der Chirurgischen Abteilung des Kantonsspitals Nidwalden in Stans.

